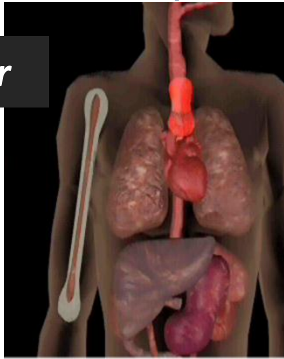
LE SYSTÈME HLA



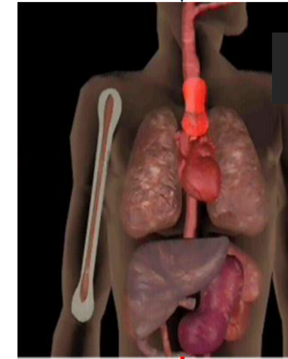
I. INTRODUCTION

Greffe allogénique
(entre individus de même espèce mais génétiquement différents)

Donneur



Receveur



*Présence **d'antigènes différents** exprimés à la surface des cellules du donneur et du receveur*

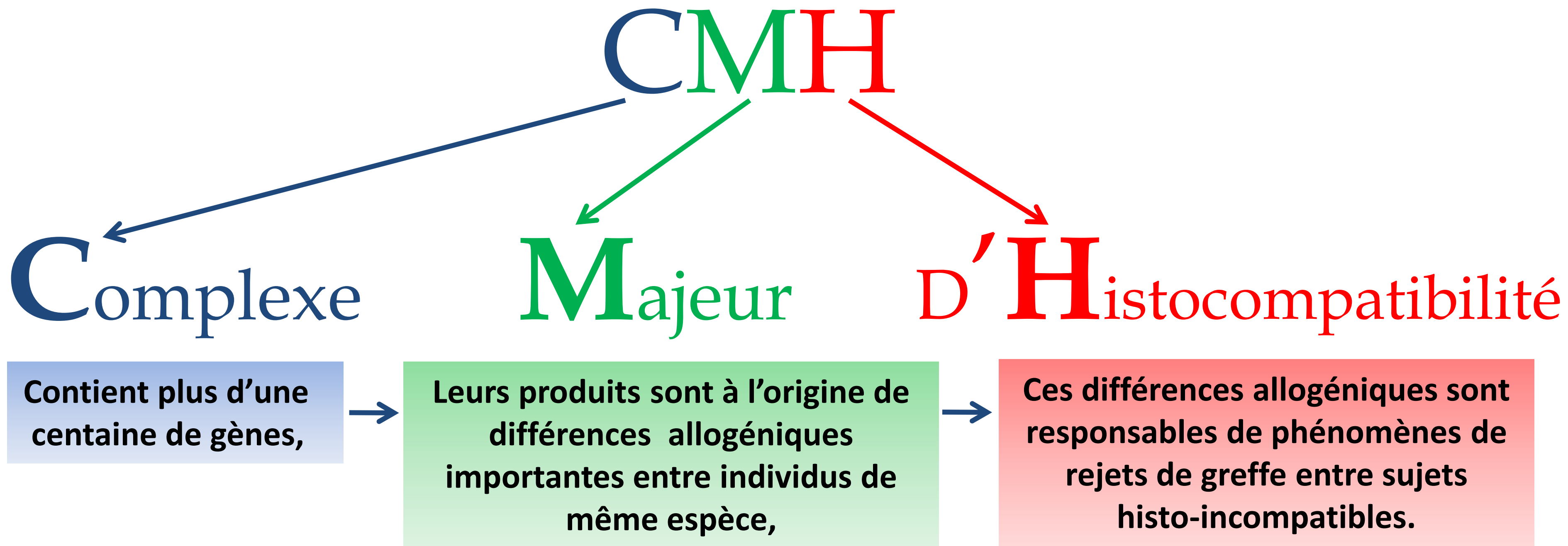
Réponse immunitaire

Rejet de greffe

***Antigènes** = Principalement des glycoprotéines membranaires **immunogènes** et très **polymorphes** codées par une **série de gènes** étroitement liés, répartis sur différents loci sur une région chromosomique*

Ces **gènes** définissent « **L E S Y S T È M E D U C M H** »

I. INTRODUCTION



- Le système du CMH est décrit chez toutes les espèces de mammifères étudiées à ce jour.
- Chez l'Homme le système CMH est appelé **complexe HLA** (**H**uman **L**eukocytes **A**ntigen)

II. HISTORIQUE

Landsteiner a émis l'hypothèse que des analogues des groupes érythrocytaires pouvaient être impliqués dans le succès de greffe d'autres tissus.

Snell décrit les gènes de ce complexe et énonce les lois de la transplantation.

Dausset décrit le 1er Ag CMH humain sur les leucocytes

....1931.........1937..............................1948...............1952........... 1958

Gorer a montré qu'une transplantation d'une tumeur d'une souris à une autre pouvait être rejetée, ceci a conduit à la découverte du **CMH murin** ou **complexe H2.**

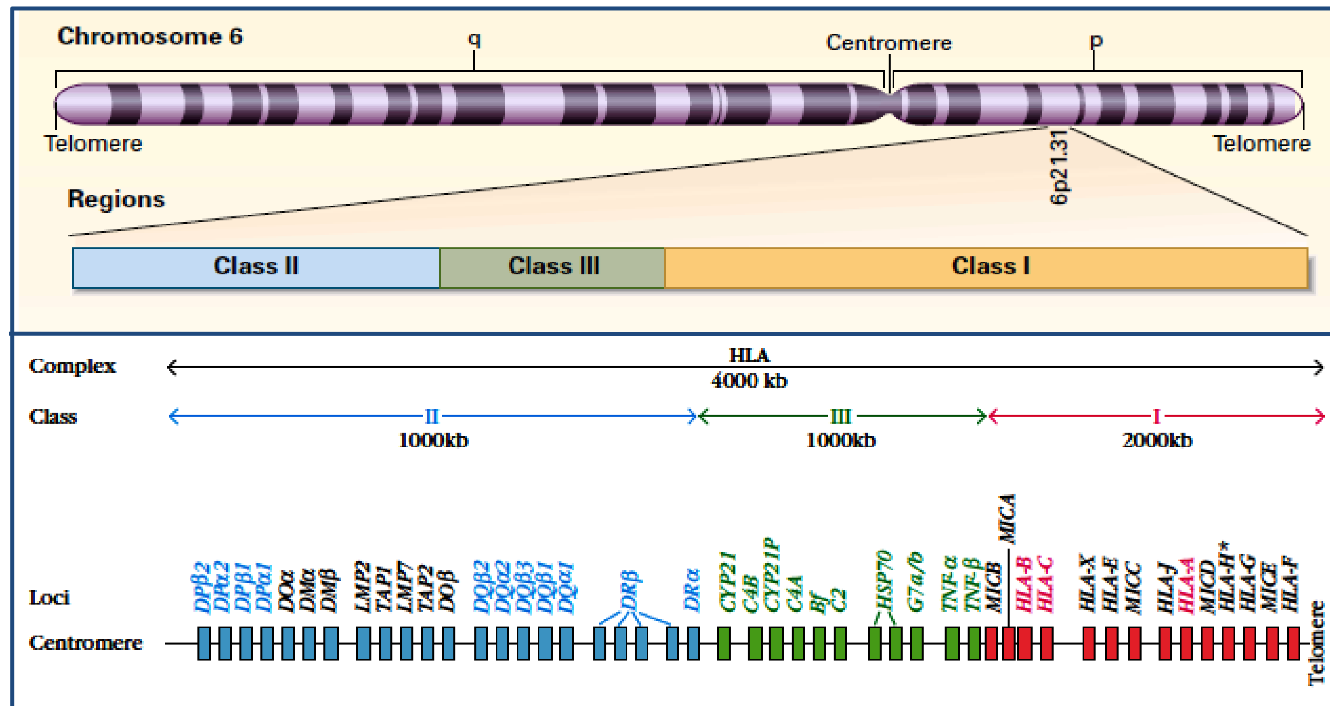
Dausset a mis en évidence une Leucoagglutinine dans le sérum de certains transfusés et de femmes multipares.

Les travaux de J.Dausset (chez l'homme) et ceux de G.Snell et B.Benaceraf (chez la souris) leur valurent le prix Nobel de Médecine en 1980.

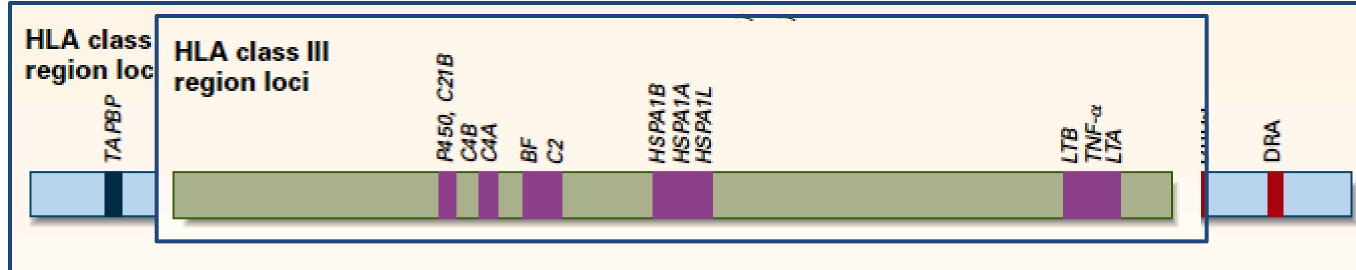
- Le complexe HLA est un ensemble de gènes localisés sur un segment du bras court du chromosome **6** **« bande p21.3 »**, qui représente environ 1/1000 *ème* du génome humain.

- Les gènes HLA sont regroupés en deux régions principales (régions HLA classe I et II) dont les produits diffèrent selon leur structure, leur expression et leurs fonctions.

- Entre ces deux régions existe une troisième région (région HLA classe III) dont les gènes ne codent pas pour des molécules HLA.



III. STRUCTURE GENERALE DU COMPLEXE HLA



Région HLA classe I	Région HLA classe II	Région HLA classe III
Position **télométrique**	Position **centromérique**	Situé entre les loci **B** et **DR**
Contient environ **20** gènes dont les principaux sont :	Contient environ **32** gènes dont les principaux sont :	Contient environ 30 gènes codant pour des molécules qui interviennent dans la réponse immune (C2 C4, TNFα, TNFβ…) et pour les protéines du choc thermique (Hsp 70)
▪ **Les gènes HLA A, HLA B, HLA C** *codant pour les molécules HLA I classiques : HLA* ***A****,* ***B*** *et* ***C***	▪ **Les gènes HLA DR,** ▪ **Les gènes HLA DQ,** ▪ **Les gènes HLA DP**	
▪ **Les gènes HLA E, HLA F, HLA G** *Codant pour les molécules HLA* ***I*** *non classiques HLA* ***E****,* ***F*** *et* ***G***	*Codant pour les molécules HLA* ***II*** *HLA DR, HLA DQ et HLA DP.*	*Ces gènes n'ont aucun rôle dans la présentation des peptides antigéniques et seuls les gènes de classe* ***I*** *et* ***II*** *codent pour les antigènes d'histocompatibilité.*

IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

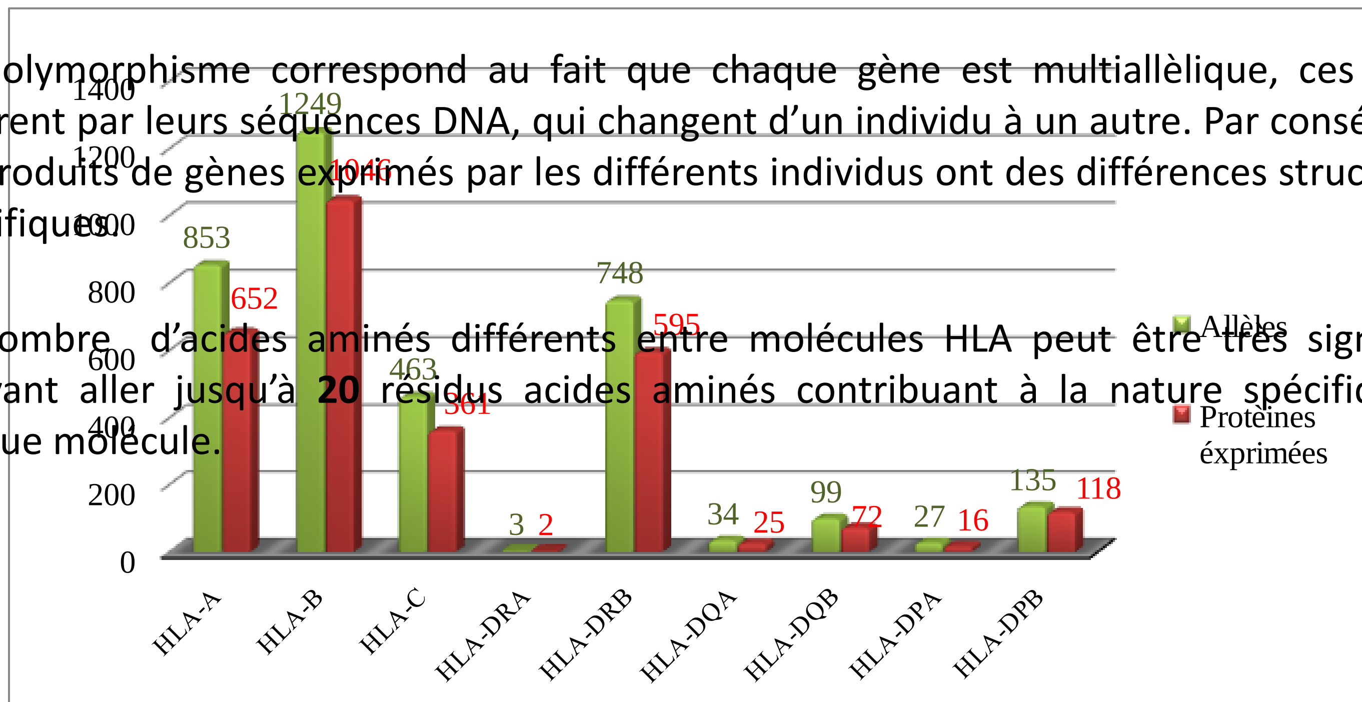
1- Le polymorphisme

- Le CMH est l'un des complexes génétiques les plus polymorphes connus chez l'homme.

- Plus de **100 spécificités** ont été définies par techniques sérologiques et cellulaires et au moins **3000 variants alléliques** (**853** allèles HLA A, **1249** HLA B, **463** HLA C, **748** HLA DRB, **99** HLA DQB1 et **135** HLA DPB1) ont été identifiés par des techniques de biologie moléculaire jusqu'à ce jour.

- Ce polymorphisme correspond au fait que chaque gène est multiallèlique, ces allèles diffèrent par leurs séquences DNA, qui changent d'un individu à un autre. Par conséquent, les produits de gènes exprimés par les différents individus ont des différences structurales spécifiques.

- Le nombre d'acides aminés différents entre molécules HLA peut être très significatif pouvant aller jusqu'à **20** résidus acides aminés contribuant à la nature spécifique de chaque molécule.



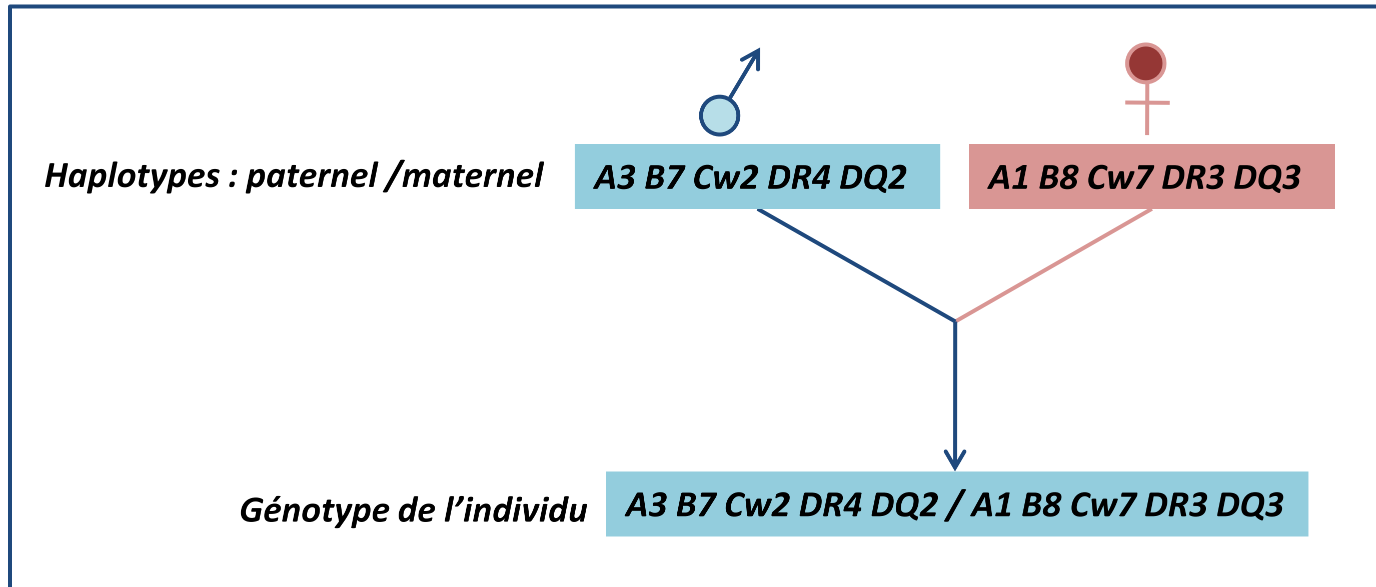
IMGT/HLA sequencedatabase : www.ebi.ac.uk/imgt/hla (Juillet 2009)

IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

2- Expression codominante

- L'expression codominante des gènes HLA implique que chaque allèle porté par chaque haplotype est exprimé et son produit protéique détecté.

- Chaque individu se caractérise par 2 haplotypes HLA : l'un d'origine maternelle , l'autre d'origine paternelle, la somme des 2 haplotypes définit **le génotype.**



IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

3- Liaison étroite

- Les loci HLA A, B, C , DR, DQ, DP sont distincts mais étroitement liés sur le même chromosome. La transmission des gènes se fait en bloc des parents aux enfants.

  - ***Ainsi la probabilité pour 2 enfants d' une même fratrie d' être HLA identiques est de 25%, d' être HLA semi identiques de 50% , et d' être HLA différents est de 25%.***

- Cependant, dans de rares cas (moins de 1% des cas), une recombinaison entre 2 haplotypes paternels et/ou maternels ***« Crossing over »*** peut survenir, créant un nouvel haplotype dit ***recombinant***.

IV. CARACTERISTIQUES DES GENES HLA

4- Déséquilibre de liaison

Théoriquement tout allèle d'un locus HLA peut être associé à n'importe quel allèle d'un autre locus ; la diversité théorique est très grande (10^{14} probabilités) mais la diversité effective observée chez l'homme est beaucoup plus inférieure que celle prédite par les calculs théoriques.

En effet, certaines combinaisons alléliques ont lieu plus fréquemment que celles prédites. Des associations préférentielles entre allèles sont rencontrées avec une fréquence plus grande que ne le voudrait le hasard. On parle de ***déséquilibre de liaison***.

Exemples de déséquilibre de liaison entres allèles HLA :



- A1 B8 DR3 (Caucasoïdes)
- A3 B7 DR2 (Nord de l'Europe)
- A33 B14 (Sud de l'Europe, Maghreb)

V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

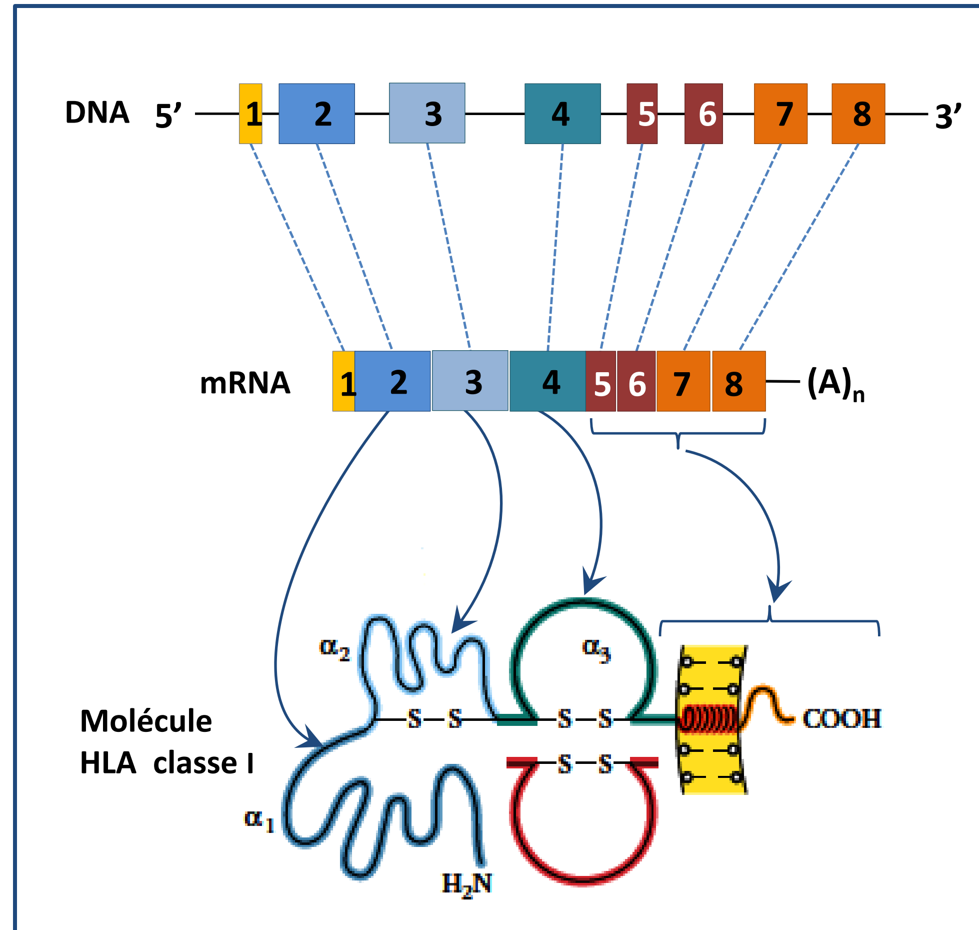
1- Gènes et molécules de classe I

a. Les gènes b. les molécules

Les gènes HLA A, B, C, codent pour la **chaîne α** des molécules de classe I, la structure du gène est organisée en **8** exons séparés par 7 introns :

- **L'exon 1** code pour le peptide signal clivé lors de transport intracellulaire de la molécule,
- **Les exons 2, 3 et 4** codent respectivement pour les domaines α1, α2 et α3,
- **Les exons 5, 6, 7 et 8** codent pour le peptide de connexion et la région transmembranaire.

La majorité du polymorphisme est concentrée au niveau des exons **2** et **3**, qui codent pour les domaines **α1** et **α2** de la chaine α.



V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

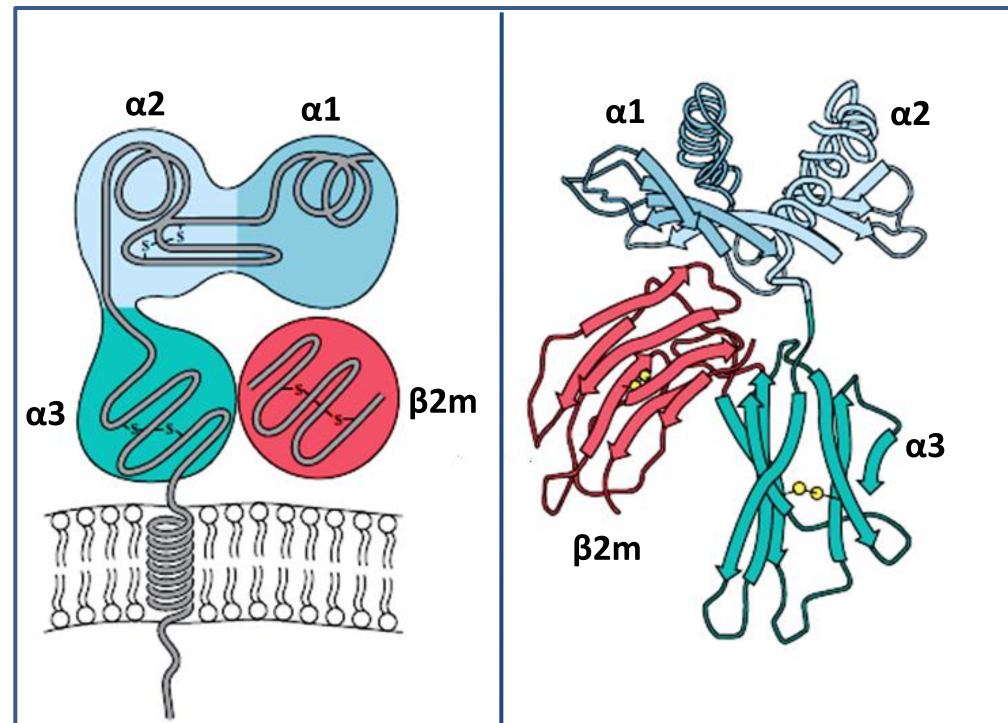
1- Gènes et molécules de classe I

a. Les gènes b. les molécules

Les molécules HLA classe I ont une structure globulaire très compacte, formée par l'association non covalente d'une chaine lourde α polymorphique et d'une chaine légère β non polymorphique, la β2microglobuline :

- **La chaine lourde α** est une glycoprotéine transmembranaire, d'un poids moléculaire de 43 KD, formée de 3 domaines extracellulaires **α1**, **α2**, **α3**, d'une région transmembranaire et d'un domaine intra cellulaire ;

- **La chaine légère β2microglobuline (β2m)** est codée par un gène localisé sur le chromosome **15,** elle est monomorphique et non glycosylée.



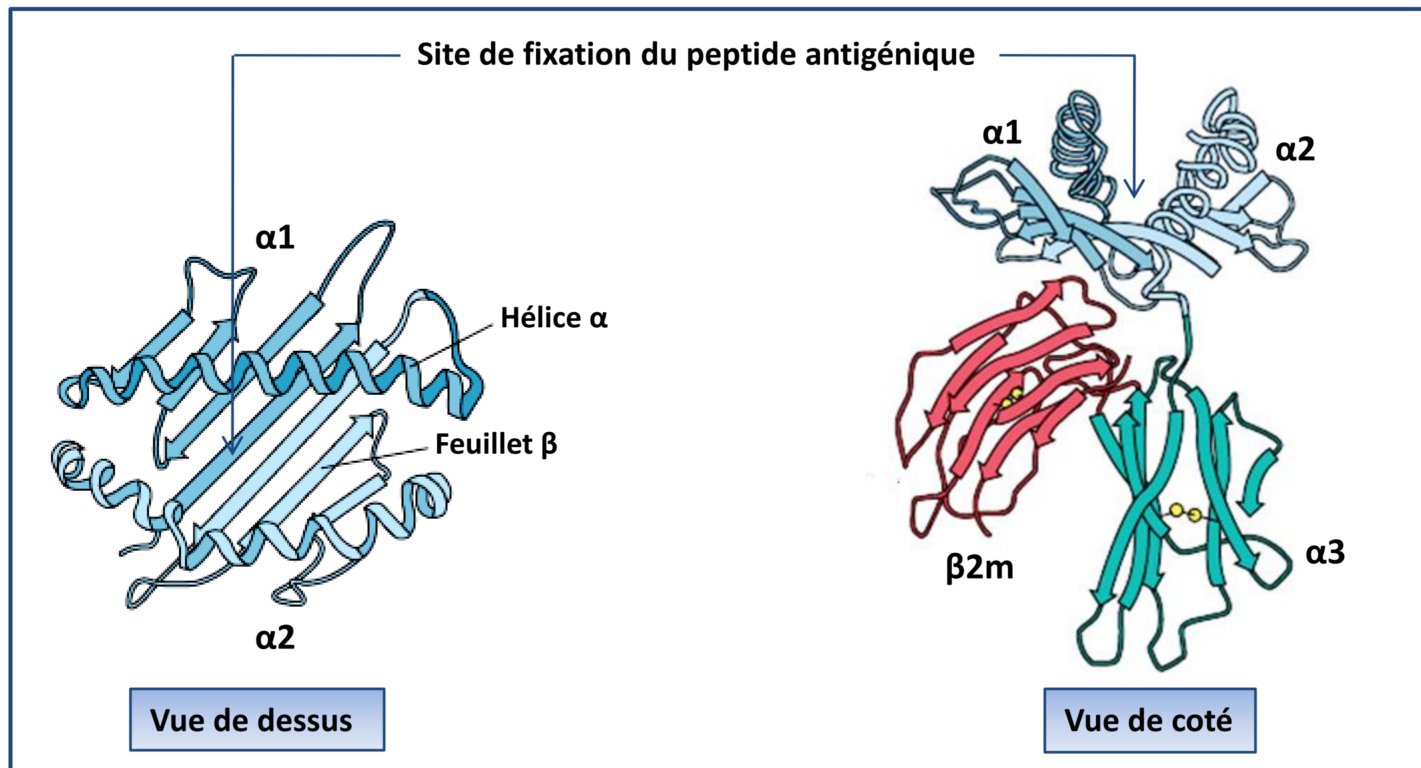
V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

1- Gènes et molécules de classe I

a. Les gènes   **b. les molécules**

- La structure tridimensionnelle de la molécule fait apparaitre une cavité entre les domaines α1 et α2 dont le fond est un feuillet β plissé et les bords des hélices α.

  - C ‘est dans cette zone que se situent les résidus polymorphes qui vont interagir avec les peptides antigéniques.

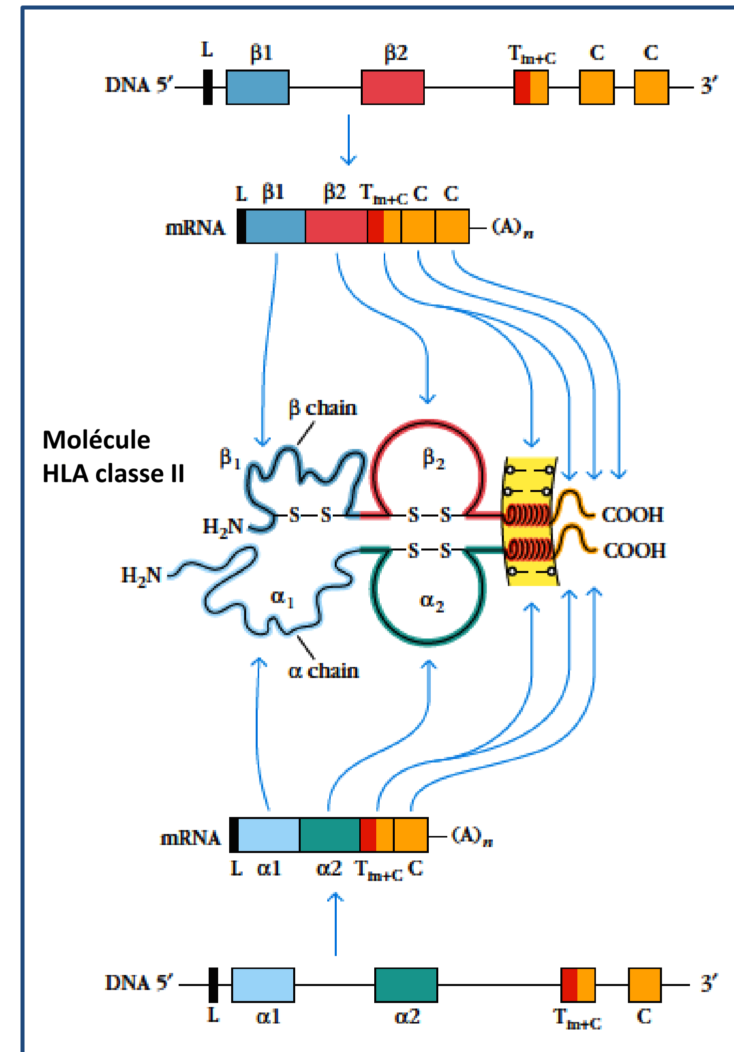


V. ORGANISATION GENETIQUE ET STRUCTURE MOLECULAIRE

2- Gènes et molécules de classe II

a. Les gènes b. les molécules

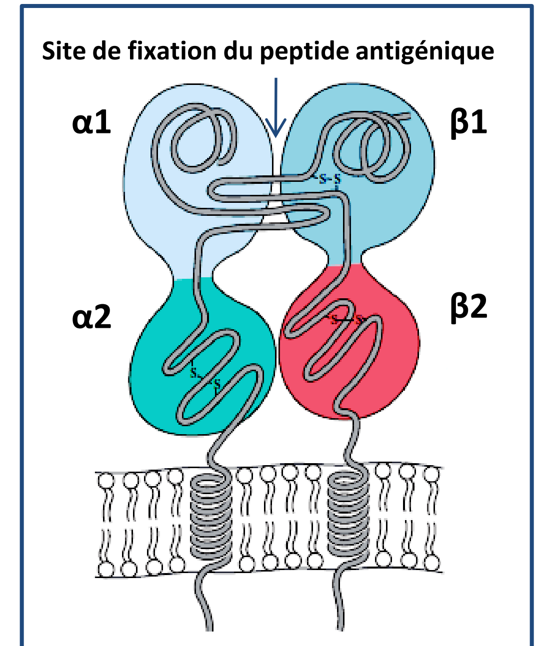
- La région HLA classe II comprend un grand nombre de gènes regroupés en **3** sous régions principales : HLA **DR**, HLA **DQ** et HLA **DP**. chacune d'entre elles contient :
  - Des gènes A (DRA, DQA, DPA) qui codent pour la **chaine α**
  - Des gènes B (DRB, DQB, DPB) qui codent pour la **chaine β**
- Les gènes A des 3 loci et le gène DQB1 possèdent 5 exons, les gènes DPB1 et DRB en possèdent 6.
- Le polymorphisme est essentiellement porté par **l'exon 2**, qui code pour les domaines **α1** (gènes A) et **β1** (gènes B).



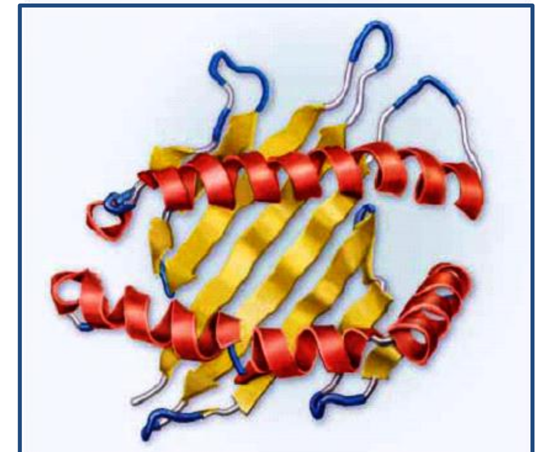
2- Gènes et molécules de classe II

a. Les gènes b. les molécules

- Les molécules HLA classe II sont des glycoprotéines transmembranaires, formées de 2 chaines polypeptidiques : **α** et **β**, comportant chacune 2 domaines extracellulaires, une région transmembranaire et un domaine intracellulaire.



- La structure tridimensionnelle de la molécule HLA II est semblable à celle des HLA I, les domaines α1, β1 forment entre eux la cavité de liaison au peptide, qui est plus ouverte à ces extrémités que celles des molécules HLAI.



VI. DISTRIBUTION TISSULAIRE DES MOLECULES HLA

- **Les molécules HLA de classe I** ont une expression ubiquitaire ; elles sont exprimées à la surface des cellules nucléées (Lymphocytes) et des plaquettes.

  - Leur expression est augmentée par L'INFα, β, γ et le TNFα.

- **Les molécules HLA de classe II** ont une expression restreinte à certaines cellules :

  - Elles sont exprimées de façon constitutive sur :

    - les cellules présentatrices d'antigène : cellules dendritiques, lymphocytes B et macrophages (leur densité d'expression est particulièrement élevée);

    - les cellules myéloïdes, érythroblastiques et les cellules de l'épithélium thymique.

  - Elles sont exprimées après activation sur l'endothélium vasculaire et les lymphocytes T

  - Elles ne sont pas exprimées au niveau des plaquettes.

  - Leur expression est augmentée par L'INFγ, le TNFα, IL-4, IL-13 et le GM-CSF et diminuée par le PGE-2.

VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA

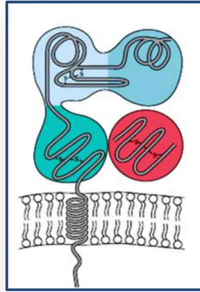
1. Présentation de peptides antigéniques

- La principale fonction des molécules HLA est la présentation des peptides antigéniques au lymphocytes T :

  - Les molécules HLA de classe I présentent des peptides issus de **protéines endogènes** aux **lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+)** ⟶ Présentation selon la **voie endogène ;**

  - Les molécules HLA de classe II présentent des peptides issus de **protéines exogènes** aux **lymphocytes T helper (LT CD4+)** ⟶ Présentation selon la **voie exogène.**

VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA

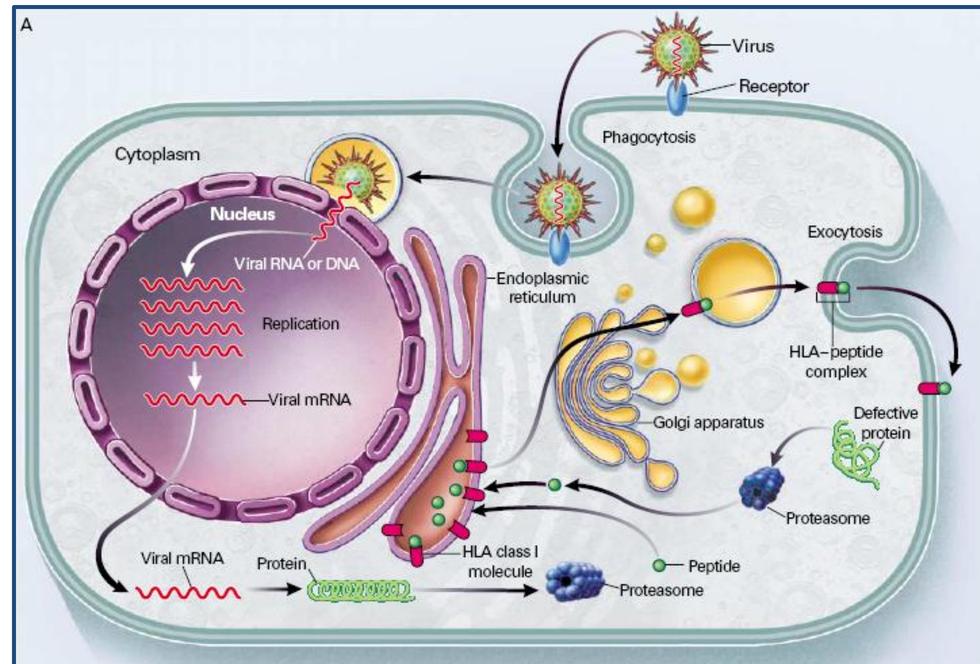


1. Présentation de peptides antigéniques

a. Molécules HLA I   b. Molécules HLA II

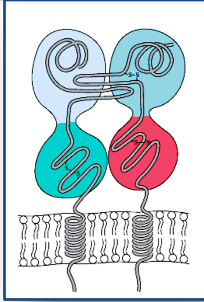
Les protéines endogènes (protéines mal pliées , protéines virales ou tumorales) sont dégradées dans le cytosol par un gros complexe enzymatique appelé protéasome en peptides d'environ **9 aa** .

Ces peptides sont alors transportés vers le réticulum endoplasmique par un système transporteur (TAP1 et TAP2) où ils sont associés aux domaines α1 et α2 de la chaîne lourde, puis stabilisés par la β2m.



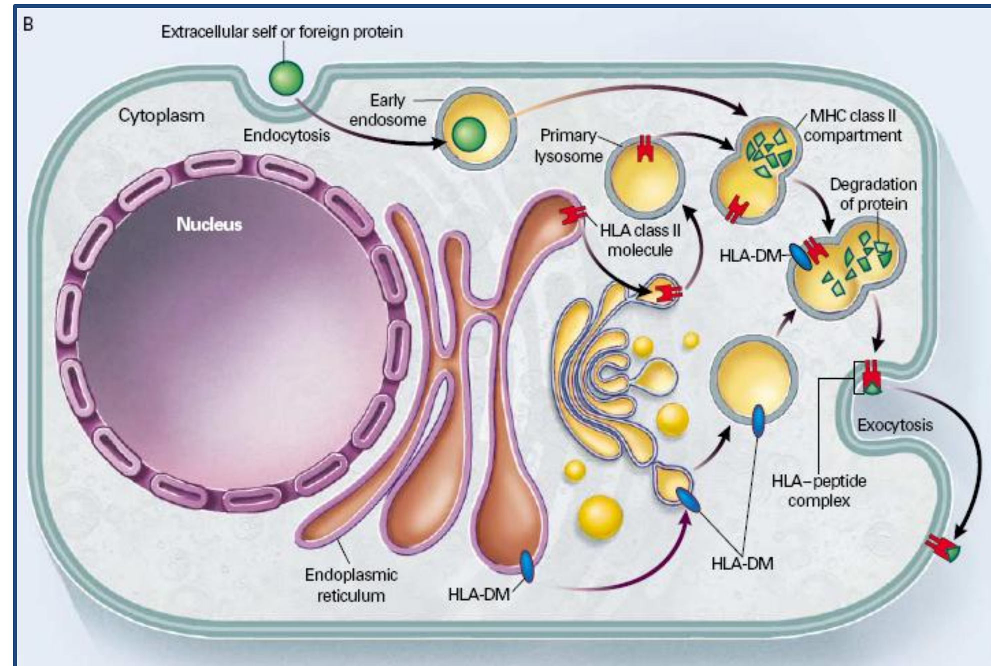
Le complexe tri-moléculaire « peptide/ chaîne lourde α / β2m » est ensuite transporté du RE (en passant par l'appareil de Golgi, site de glycosylation de la chaine lourde α) vers la membrane plasmique où il sera reconnu par les lymphocytes T cytotoxiques.

VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA



1. Présentation de peptides antigéniques

a. Molécules HLA I   b. Molécules HLA II

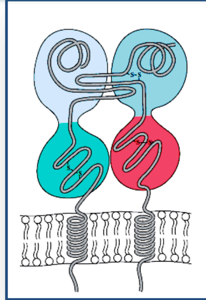


Les antigènes exogènes, internalisés par phagocytose (ou endocytose), sont dégradés par diverses enzymes hydrolytiques au sein de compartiments endocytaires acides.

Au sein du RE, les molécules du CMH de classe II nouvellement formées s'associent avec la chaîne invariante (qui bloque la liaison des peptides endogènes).

La fusion des compartiments endocytaires et de ceux contenant les complexes HLA classe II-chaines invariantes, permet la rencontre des peptides issus des Ag exogènes hydrolysés avec les molécules HLA de classe II **(10 - 34 aa).**

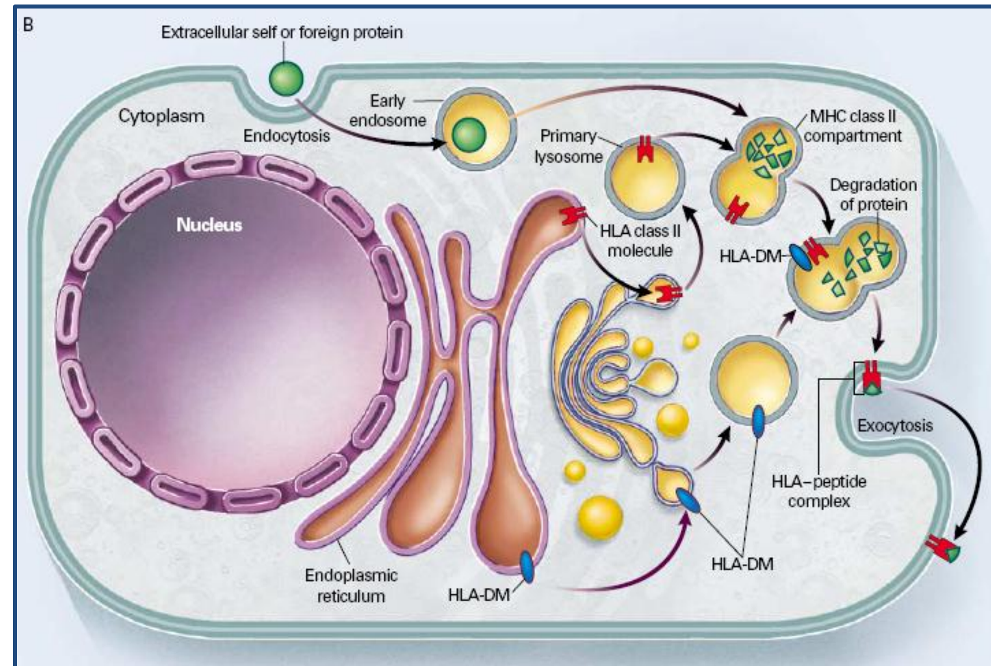
VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA



1. Présentation de peptides antigéniques

a. Molécules HLA I b. Molécules HLA II

Le peptide issu de la chaîne invariante est délogé de la cavité de liaison au peptide, ce qui va permettre la fixation du peptide antigénique exogène.



Les complexes peptide-CMH classe II sont ensuite transportés vers la membrane plasmique où ils seront reconnus par les lymphocytes T helper.

Les cellules qui apprêtent et présentent les peptides antigéniques associés aux molécules de classe II du CMH sont appelées cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Trois types cellulaires sont classés comme CPA : Cellules dendritiques, Lymphocytes B, Macrophages.

VII. FONCTIONS DES MOLÉCULES HLA

2. Autres fonctions

- Sélection thymique pour le répertoire T ;

- Rôle dans l’immunosurveillance anti-tumorale.

XIII. HLA ET MALADIES

Prés d'une quarantaine de maladies sont associées au complexe HLA, à la suite d'études de populations où l'on détermine le risque relatif et d'études de familles où l'on suit la ségrégation du gène de susceptibilité.

➔ ***Exemples d'associations HLA / Maladies*** :

Maladie	Spécificité HLA
Spondylarthrite ankylosante (SPA)	B27
Maladie de Behçet	B51
Narcolepsie	DR2
Choriorétinopathie	A29
DID	DR3, DR4

IX. MOYENS D'ETUDE

La connaissance du polymorphisme HLA s'est développée sur la base de différentes techniques :

- **les techniques sérologiques** basées sur l'analyse des déterminants antigéniques des molécules HLA, permettant de définir les différentes spécificité HLA,
- **les techniques cellulaires** basées sur l'étude fonctionnelle des molécules HLA dans des cultures lymphocytaires mixtes (Réaction lymphocytaires mixtes ou MLR)
- **Les méthodes biochimiques** qui reposent sur l'étude de la structure moléculaire des molécules HLA,
- **Les techniques de biologie moléculaire** qui permettent de définir les gènes HLA.

IX. MOYENS D’ETUDE

Méthodes	Principe
Les techniques sérologiques	Basées sur les réactions de microlymphocytotoxicité où les lymphocytes, portant à leurs membranes les Ag HLA, sont mis en présence d’AC et de complément. Les sources d’Ac sont soit des alloantiserums obtenus par immunisation inter-humaine (grossesse, transfusion, ou allogreffe), soit des anticorps monoclonaux.
Les techniques cellulaires	Basées sur l’interaction spécifique entre les molécules HLA et récepteurs des LT. Lorsqu’ on mélange en culture les cellules mononuclées de 2 personnes qui différent par la région HLA D. Les molécules de classe II induisent l’activation des LT allo réactifs et leur prolifération qui peut être mesurée par l’incorporation d’un précurseur radioactif la “thymidine tritiée ” : Réaction lymphocytaire mixte.
Les techniques de biologie moléculaire	Reposent sur l’amplification par réaction de polymérisation en chaine « PCR » de segments géniques, en présence d’amorces spécifiques d’allèles ou d’un groupe d’allèles. La mise en évidence du polymorphisme peut se faire par différentes techniques, qui ont en commun une étape d’amplification enzymatique in vitro par PCR du locus HLA polymorphe, dont les plus fréquentes sont : PCR- SSO, PCR- SSP, PCR- RFLP.

X. CONCLUSION

- Le systèmes HLA est un système **multigénique**, **multiallélique**, **très polymorphe**.

- Ces propriétés sont à l' origine de ses fonctions :

  - En physiologie : grâce à leur fonction principale de présentation, les molécules HLA sont impliquées dans l'immunité antivirale et antitumorale **(HLA I)** ainsi que dans les réponses immunes aux antigènes exogènes infectieux et autres **(HLA II).**

  - En pathologie : le système HLA est à l'origine des réactions de rejet au cours des greffes entre individus histo-incompatibles.

    de par son association avec certaines maladies, il constitue l'un des critères qui permettent de poser le diagnostic .